

氏 名	中立 裕介
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 6006 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	がん分子標的治療薬の作用機序および標的妥当性に関する研究
論文審査委員	主 査 准教授 立花 太郎      副 査 教授 田辺 利住 副 査 教授 長崎 健      副 査 教授 東 雅之

## 論 文 内 容 の 要 旨

分子生物学やがんゲノム研究の発展および創薬技術の革新により、がんの増殖や進展に関わる分子を特異的に狙う分子標的薬の開発が現在盛んに行われている。この分子標的薬の開発には、薬剤の作用機序の解明、効果を予測するバイオマーカーの探索およびその診断方法の確立が重要と考えられている。本研究は分子標的薬の作用機序の解明、診断ツールとして利用可能なモノクローナル抗体の作製および新規標的分子の妥当性の検証を試みたものである。

第 1 章では、これまでに開発されている分子標的薬についてその特徴やバイオマーカーについて概説した。また分子標的薬の開発の現状や課題についても示した。

第 2 章では、抗上皮成長因子受容体（EGFR）抗体薬セツキシマブの作用機序の一つとされる抗体依存性細胞障害（ADCC）に関する検討を行った。その結果、Fas/FasL を介した ADCC は、セツキシマブの新たな作用機序であることを見出した。さらに KRAS 変異型細胞は、Fas/FasL を介した ADCC 効果に対しても抵抗性を示すことを明らかにした。このように本研究はセツキシマブの作用機序及び KRAS 変異による耐性機構の解明に大きく貢献できると考えられた。

第 3 章では、タイプ 1 インスリン様増殖因子受容体（IGF-1R）の細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体の作製と、その性状解析を行った。その結果、作製した抗体はフローサイトメトリーや免疫染色など様々な実験系に使用可能であることを示した。このような抗体の特徴から、IGF-1R 発現の診断ツールとしての利用が期待される。

第 4 章では、肺がん細胞株に対するポリ(ADP-リボース)ヒドロラーゼ（PARG）阻害の放射線増感効果の検討を行った。複数の細胞株に対して PARG siRNA は放射線感受性を増加させ、肺がんにおいて放射線併用時の PARG 阻害の有用性を示した。また、PARG 阻害による放射線増感作用のメカニズムについても示した。

以上のように本論文は、抗体医薬の新たな作用機序および耐性機構の解明、新規モノクローナル抗体の作製およびその応用、新規標的分子に対する妥当性の検証についての研究成果を全 4 章にまとめたものである。本論文の研究成果はがんの分子標的薬治療を用いた、個別化医療の発展に大いに貢献することが期待される。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

バイオテクノロジーの発達により、特定のがん細胞をターゲットにした薬剤の開発が可能となり、それらは分子標的薬と呼ばれている。モノクローナル抗体を用いた抗体医薬品は最も代表的な分子標的薬であり、治療効果が高いことから活発に研究・開発が行われている。本論文は抗体医薬の作用機序の解明、診断ツールとして利用可能なモノクローナル抗体の作製および放射線療法との併用時の新規標的分子の妥当性を検証している。

まず、上皮成長因子受容体（EGFR）抗体薬セツキシマブの作用機序の一つとされる抗体依存性細胞障害（ADCC）に関する検討を行っている。その結果、セツキシマブの新たな作用メカニズムとして、Fas/FasL を介した ADCC によるアポトーシス誘導を見出している。またこのアポトーシス誘導

は変異型 **KRAS** により抑制されることも明らかにしている。

次に、タイプ 1 インスリン様増殖因子受容体 (**IGF-1R**) の細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体を作製し、抗体の性状解析を行っている。フローサイトメトリーや免疫染色など様々な実験系に使用可能であり、親和性の高い抗 **IGF-1R** 抗体の取得に成功している。

続いて、肺がん細胞株に対するポリ(**ADP**-リボース)ヒドロラーゼ (**PARG**) 阻害の放射線増感効果の検討を行い、放射線併用時の標的妥当性の検証を行っている。その結果、**PARG** ノックダウンにより複数の肺がん細胞株で放射線増感効果が認められることを明らかにし、その有用性を見出している。また、放射線増感メカニズムとして **PARG** 阻害時にチェックポイント機構が正常に働かなくなることを示している。

以上のように、本論文の研究成果はがんの分子標的薬治療を用いた、個別化医療の発展に大いに貢献することが期待される。よって、本論文の著者は、博士（工学）の学位を受ける資格を有するものと認める。